

日本国特許
JAPAN PATENT OFFICE

Shu SATO Q77094
MEASURING APPARATUS
Filing Date: August 27, 2003
Darryl Mexic 202-663-7909
2 of 3

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日
Date of Application: 2002年 8月30日

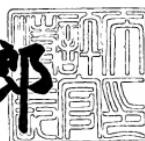
出願番号
Application Number: 特願2002-254727
[ST.10/C]: [J P 2002-254727]

出願人
Applicant(s): 富士写真フィルム株式会社

2003年 4月18日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田 信一郎



出証番号 出証特2003-3028646

【書類名】 特許願

【整理番号】 P27002J

【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿

【国際特許分類】 G01N 21/27

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県足柄上郡開成町宮台798番地 富士写真フィルム株式会社内

【氏名】 佐藤 周

【特許出願人】

【識別番号】 000005201

【氏名又は名称】 富士写真フィルム株式会社

【代理人】

【識別番号】 100073184

【弁理士】

【氏名又は名称】 柳田 征史

【選任した代理人】

【識別番号】 100090468

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐久間 剛

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008969

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9814441

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 測定装置

【特許請求の範囲】

【請求項1】 誘電体ブロック、該誘電体ブロックの一面に形成された薄膜層、および該薄膜層の表面上に試料を保持する試料保持機構を備えてなる測定チップと、

光ビームを発生させる光源と、

前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記薄膜層との界面で全反射条件が得られる入射角で入射させる入射光学系と、

前記界面で全反射した前記入射角の異なる光ビームの強度を測定する複数の受光素子からなる光検出手段と、

該光検出手段の各受光素子が出力する光検出信号を、隣接する2つの前記受光素子の出力毎に該受光素子の並設方向に関して微分する微分手段と、

該微分手段による微分値に基づいて、前記界面での反射光中に含まれる暗線の位置を求める演算手段とを備えてなる測定装置において、

前記演算手段が、所定の方法により基準受光素子を特定し、該基準受光素子を中心として両側に離れる方向に所定数の受光素子の検出信号値が単調増加するか否かを判定し、単調増加すると判定されたときの該基準受光素子を挟んだ所定数の受光素子の出力を該受光素子の並設方向に関して微分した微分値に基づいて、前記暗線の位置を求めるものであることを特徴とする測定装置。

【請求項2】 前記所定の方法が、各受光素子の中から、前記光検出信号の最小値を出力した受光素子を前記基準受光素子として特定するものであることを特徴とする請求項1記載の測定装置。

【請求項3】 前記所定の方法が、隣接する2つの前記受光素子の出力毎に該受光素子の並設方向に関して微分した際に、微分値が最も0に近くなる2つの受光素子を前記基準受光素子として特定するものであることを特徴とする請求項1記載の測定装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、試料に接した薄膜層と誘電体ブロックとの界面で光ビームを全反射させてエバネッセント波を発生させ、それにより全反射した光ビームの強度に表れる変化を測定して試料の分析を行うエバネッセント波を利用した測定装置に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

金属中においては、自由電子が集団的に振動して、プラズマ波と呼ばれる粗密波が生じる。そして、金属表面に生じるこの粗密波を量子化したものは、表面プラズモンと呼ばれている。

【0003】

従来より、この表面プラズモンが光波によって励起される現象を利用して、被測定物質の特性を分析する表面プラズモン測定装置が種々提案されている。そして、それらの中で特に良く知られているものとして、Kretschmann配置と称される系を用いるものが挙げられる（例えば特開平6-167443号公報参照）。

【0004】

上記の系を用いる表面プラズモン測定装置は基本的に、例えばプリズム状に形成された誘電体ブロックと、この誘電体ブロックの一面に形成されて試料液などの被測定物質に接触させられる金属膜と、光ビームを発生させる光源と、上記光ビームを誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと金属膜との界面で全反射条件が得られるように種々の角度で入射させる光学系と、上記界面で全反射した光ビームの強度を測定して表面プラズモン共鳴の状態、つまり全反射減衰の状態を検出する光検出手段とを備えてなるものである。

【0005】

なお上述のように種々の入射角を得るために、比較的細い光ビームを入射角を変化させて上記界面に入射させてもよいし、あるいは光ビームに種々の角度で入射する成分が含まれるように、比較的太い光ビームを上記界面に収束光状態であるいは発散光状態で入射させてもよい。前者の場合は、入射した光ビームの入射角の変化に従って、反射角が変化する光ビームを、上記反射角の変化に同期し

て移動する小さな光検出器によって検出したり、反射角の変化方向に沿って延びるエリアセンサによって検出することができる。一方後者の場合は、種々の反射角で反射した各光ビームを全て受光できる方向に延びるエリアセンサによって検出することができる。

【0006】

上記構成の表面プラズモン測定装置において、光ビームを金属膜に対して全反射角以上の特定入射角で入射させると、該金属膜に接している被測定物質中に電界分布をもつエバネッセント波が生じ、このエバネッセント波によって金属膜と被測定物質との界面に表面プラズモンが励起される。エバネッセント光の波数ベクトルが表面プラズモンの波数と等しくて波数整合が成立しているとき、両者は共鳴状態となり、光のエネルギーが表面プラズモンに移行するので、誘電体ブラックと金属膜との界面で全反射した光の強度が鋭く低下する。この光強度の低下は、一般に上記光検出手段により暗線として検出される。なお上記の共鳴は、入射ビームがp偏光のときにだけ生じる。したがって、光ビームがp偏光で入射するように予め設定しておく必要がある。

【0007】

この全反射減衰（A T R）が生じる入射角、すなわち全反射減衰角 θ_{SP} より表面プラズモンの波数が分かると、被測定物質の誘電率が求められる。すなわち表面プラズモンの波数を K_{SP} 、表面プラズモンの角周波数を ω 、真空中の光速を c 、金属、被測定物質の誘電率をそれぞれ ϵ_m 、 ϵ_s とすると、以下の関係がある。

【0008】

【数1】

$$K_{SP}(\omega) = \frac{\omega}{c} \sqrt{\frac{\epsilon_m(\omega)\epsilon_s}{\epsilon_m(\omega)+\epsilon_s}}$$

すなわち、上記反射光強度が低下する入射角である全反射減衰角 θ_{SP} を知ることにより、被測定物質の誘電率 ϵ_s 、つまりは屈折率に関連する特性を求めることができる。

【0009】

なおこの種の表面プラズモン測定装置においては、全反射減衰角 θ_{SP} を精度良く、しかも大きなダイナミックレンジで測定することを目的として、特開平1-326194号公報に示されるように、アレイ状の光検出手段を用いることが考えられている。この光検出手段は、複数の受光素子が所定方向に配設されたり、前記界面において種々の反射角で全反射した光ビームの成分をそれぞれ異なる受光素子が受光する向きにして配設されたものである。

【0010】

そしてその場合は、上記アレイ状の光検出手段の各受光素子が出力する光検出信号を、該受光素子の配設方向に関して微分する微分手段が設けられ、この微分手段が出力する微分値に基づいて全反射減衰角 θ_{SP} を特定し、被測定物質の屈折率に関連する特性を求めることが多い。

【0011】

また、全反射減衰（A T R）を利用する類似の測定装置として、例えば「分光研究」第47巻 第1号（1998）の第21～23頁および第26～27頁に記載がある漏洩モード測定装置も知られている。この漏洩モード測定装置は基本的に、例えばプリズム状に形成された誘電体ブロックと、この誘電体ブロックの一面に形成されたクラッド層と、このクラッド層の上に形成されて、試料液に接触させられる光導波層と、光ビームを発生させる光源と、上記光ビームを上記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックとクラッド層との界面で全反射条件が得られるように種々の角度で入射させる光学系と、上記界面で全反射した光ビームの強度を測定して導波モードの励起状態、つまり全反射減衰状態を検出する光検出手段とを備えてなるものである。

【0012】

上記構成の漏洩モード測定装置において、光ビームを誘電体ブロックを通してクラッド層に対して全反射角以上の入射角で入射させると、このクラッド層を透過した後に光導波層においては、ある特定の波数を有する特定入射角の光のみが導波モードで伝搬するようになる。こうして導波モードが励起されると、入射光のほとんどが光導波層に取り込まれるので、上記界面で全反射する光の強度が鋭

く低下する全反射減衰が生じる。そして導波光の波数は光導波層の上の被測定物質の屈折率に依存するので、全反射減衰が生じる上記特定入射角を知ることによって、被測定物質の屈折率や、それに関連する被測定物質の特性を分析することができる。

【0013】

なおこの漏洩モード測定装置においても、全反射減衰によって反射光に生じる暗線の位置を検出するために、前述したアレイ状の光検出手段を用いることができ、またそれと併せて前述の微分手段が適用されることも多い。

【0014】

また、上述した表面プラズモン測定装置や漏洩モード測定装置は、創薬研究分野において、所望のセンシング物質に結合する特定物質を見いだすランダムスクリーニングへ使用されることがあり、この場合には前記薄膜層（表面プラズモン測定装置の場合は金属膜であり、漏洩モード測定装置の場合はクラッド層および光導波層）上に上記被測定物質としてセンシング物質を固定し、該センシング物質上に種々の被検体が溶媒に溶かされた試料液を添加し、所定時間が経過する毎に前述の全反射減衰角 θ_{SP} の角度を測定している。

【0015】

試料液中の被検体が、センシング物質と結合するものであれば、この結合によりセンシング物質の屈折率が時間経過に伴って変化する。したがって、所定時間経過毎に上記全反射減衰角 θ_{SP} を測定し、該全反射減衰角 θ_{SP} の角度に変化が生じているか否か測定することにより、被検体とセンシング物質の結合状態を測定し、その結果に基づいて被検体がセンシング物質と結合する特定物質であるか否かを判定することができる。このような特定物質とセンシング物質との組み合わせとしては、例えば抗原と抗体、あるいは抗体と抗体が挙げられる。具体的には、ウサギ抗ヒト IgG 抗体をセンシング物質として薄膜層の表面に固定し、ヒト IgG 抗体を特定物質として用いることができる。

【0016】

なお、被検体とセンシング物質の結合状態を測定するためには、全反射減衰角 θ_{SP} の角度そのものを必ずしも検出する必要はない。例えばセンシング物質に

試料液を添加し、その後の全反射減衰角 θ_{SP} の角度変化量を測定して、その角度変化量の大小に基づいて結合状態を測定することもできる。前述したアレイ状の光検出手段と微分手段を全反射減衰を利用した測定装置に適用する場合であれば、微分値の変化量は、全反射減衰角 θ_{SP} の角度変化量を反映しているため、微分値の変化量に基づいて、センシング物質と被検体との結合状態を測定することができる。（本出願人による特願2001-297074号参照）

このような全反射減衰を利用した測定方法および装置においては、底面に予め形成された薄膜層上にセンシング物質が固定されたカップ状あるいはシャーレ状の測定チップに、溶媒と被検体からなる試料液を滴下供給して、上述した全反射減衰角 θ_{SP} の角度変化量の測定を行っている。

【0017】

なお本出願人は、ターンテーブル等に搭載された複数個の測定チップの測定を順次行うことにより、多数の試料についての測定を短時間で行うことができる全反射減衰を利用した測定装置を特開2001-330560号公報により提案している。

【0018】

また、本出願人は、特願2002-068767号において、複数個の試料液保持部が設けられた測定チップを用いて測定を行う全反射減衰を利用した測定装置も提案している。このような構成の測定装置を用いれば、測定チップを移動させることなく多数の試料についての測定を同時に実行することができる。

【0019】

【発明が解決しようとする課題】

ところで、上述の特開平11-326194号公報に記載されているような、複数の受光素子からなる光検出手段により前記界面で全反射した光ビームの強度を測定し、この光検出手段の各受光素子が出力する光検出信号を、隣接する2つの受光素子の出力毎に微分し、この微分値に基づいて全反射減衰角 θ_{SP} を求めた測定装置においては、微分値が極大（大）から極小（小）となる曲線のゼロクロス点に対応する位置を暗線の位置、すなわち全反射減衰角 θ_{SP} と認識する。そのため、光検出手段が出力する光検出信号にノイズが重畠し、微分信号中に複

数のゼロクロス点が発生してしまうと、正確に全反射減衰角 θ_{SP} を算出することが難しいという問題があった。

【0020】

本発明は上記の事情に鑑みて、複数の受光素子により光ビームの強度の測定を行い、各受光素子が output する光検出信号を、隣接する 2 つの受光素子の出力毎に微分して暗線の位置の検出を行う測定装置において、正確に全反射減衰角 θ_{SP} を算出することが可能な測定装置を提供することを目的とする。

【0021】

【課題を解決するための手段】

本発明による測定装置は、誘電体ブロック、誘電体ブロックの一面に形成された薄膜層、および薄膜層の表面上に試料を保持する試料保持機構を備えてなる測定チップと、光ビームを発生させる光源と、光ビームを電体ブロックに対して、誘電体ブロックと薄膜層との界面で全反射条件が得られる入射角で入射させる入射光学系と、前記界面で全反射した入射角の異なる光ビームの強度を測定する複数の受光素子からなる光検出手段と、光検出手段の各受光素子が output する光検出信号を、隣接する 2 つの受光素子の出力毎に受光素子の並設方向に関して微分する微分手段と、微分手段による微分値に基づいて、前記界面での反射光中に含まれる暗線の位置を求める演算手段とを備えてなる測定装置において、演算手段が、所定の方法により基準受光素子を特定し、この基準受光素子を中心として両側に離れる方向に所定数の受光素子の検出信号値が単調増加するか否かを判定し、単調増加すると判定されたときの基準受光素子を挟んだ所定数の受光素子の出力を受光素子の並設方向に関して微分した微分値に基づいて、暗線の位置を求めるものであることを特徴とするものである。

【0022】

ここで、上記所定の方法は、各受光素子の中から、光検出信号の最小値を output した受光素子を基準受光素子として特定するものとしてもよい。

【0023】

また、上記所定の方法は、隣接する 2 つの受光素子の出力毎に受光素子の並設方向に関して微分した際に、微分値が最も 0 に近くなる 2 つの受光素子を基準受

光素子として特定するものとしてもよい。なお、この方法の場合は、2つの受光素子が基準受光素子として特定されるが、このうちの一方の受光素子のみに上記判定を行ってもよいし、両方の受光素子に対して上記判定を行ってもよい。

【0024】

上記のような測定装置としては、金属膜を上記薄膜層として用いる前述の表面プラズモン測定装置や、誘電体ブロックの一面に形成されたクラッド層と、このクラッド層の上に形成された光導波層とからなる層を上記薄膜層として用いる前述の漏洩モード測定装置等がある。

【0025】

上記のような測定装置において、光検出信号の各受光素子により検出された光検出信号のビームプロファイルの波形中には、上記表面プラズモン効果等により生じた暗線による谷の他に、スパイクノイズ等のノイズが重畳することによって生じる谷が形成される場合があり、ビームプロファイル中にこのように複数の谷が形成されると微分信号中に複数のゼロクロス点を生じてしまい、正確に暗線の位置を算出することが困難になる。

【0026】

これらのノイズによる谷の波形は概ね急峻な幅の狭い谷を形成しており、一方、正常に検出された暗線による谷の波形は測定装置の光学系に応じたある程度の幅を有するため、本発明では光検出手段により検出されたビームプロファイル中から、上記所定の方法により基準受光素子を特定し、この基準受光素子を中心として両側に離れる方向に所定数の受光素子の検出信号値が単調増加するか否かを判定し、単調増加すると判定されたときの基準受光素子を挟んだ所定数の受光素子の出力を受光素子の並設方向に関して微分した微分値に基づいて、すなわち微分信号の中から暗線に対応した領域を限定し、その間のゼロクロス点の位置に基づいて暗線の位置を求ることにより、正確に暗線の位置を算出可能としたものである。

【0027】

なお、上記「基準受光素子を中心として両側に離れる方向に所定数の受光素子」および「基準受光素子を挟んだ所定数の受光素子」にそれぞれ記述の「所定数

」については、必ずしも同数とする必要はなく、異なる数としてもよい。

【0028】

本発明による測定装置において、光検出手段により前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して試料の分析を行うには種々の方法があり、例えば、光ビームを前記界面で全反射条件が得られる種々の入射角で入射させ、各入射角に対応した位置毎に前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、全反射減衰により発生した暗線の位置（角度）を検出することにより試料分析を行ってもよいし、D.V.Noort,K.johansen,C.-F.Mandenius, Porous Gold in Surface Plasmon Resonance Measurement, EUROSENSORS XIII, 1999, pp.585-588 に記載されているように、複数の波長の光ビームを前記界面で全反射条件が得られる入射角で入射させ、各波長毎に前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、各波長毎の全反射減衰の程度（暗線の位置および程度）を検出することにより試料分析を行ってもよい。

【0029】

【発明の効果】

複数の受光素子により光ビームの強度の測定を行い、各受光素子が output する光検出信号を、隣接する 2 つの受光素子の出力毎に微分して暗線の位置の検出を行う測定装置において、本発明の測定装置は、演算手段を、所定の方法により基準受光素子を特定し、この基準受光素子を中心として両側に離れる方向に所定数の受光素子の検出信号値が単調増加するか否かを判定し、単調増加すると判定されたときの基準受光素子、すなわちある程度の幅を有する暗線領域の谷間を検出した受光素子を挟んだ所定数の受光素子の出力を受光素子の並設方向に関して微分した微分値に基づいて、暗線の位置を求めるようにしたので、スパイクノイズ等の発生により微分信号中に複数のゼロクロス点がある場合であっても、正確に全反射減衰角 θ_{SP} を特定することが可能である。

【0030】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施の形態を図面を参照して説明する。本発明の一実施の形態の測定装置は、複数の誘電体ブロックに光ビームを並列的に入射させることによ

り複数の試料の分析を同時に行うことが可能な表面プラズモン測定装置であり、図1は本実施の形態の表面プラズモン測定装置の概略構成を示す平面図であり、図2はこの表面プラズモン測定装置の側面形状を示すものである。

【0031】

上記表面プラズモン測定装置101は、同様の構成の複数の表面プラズモン測定ユニット101A、101B、101C…により構成されている。

【0032】

各測定ユニットの構成について、個別の要素を表す符号であるA、B、C…の符号は省略して説明する。各測定ユニットは、測定チップ9と、光ビーム13を発生する光源であるレーザ光源14と、上記光ビーム13を測定チップ9に対して入射させる入射光学系15と、測定チップ9で反射された光ビーム13を平行光化して光検出器17に向けて射出するコリメーターレンズ16と、コリメーターレンズ16より出射された光ビーム13を受光して光強度を検出する光検出器17と、光検出器17に接続された差動アンプアレイ（微分手段）18と、差動アンプアレイ18に接続されたドライバ19と、ドライバ19に接続されたコンピュータシステム等からなる信号処理部（演算手段）20とからなる。

【0033】

測定チップ9は、四角錐の4つの稜線が集まる頂角を含む一部分が切り取られ、かつこの四角錐の底面に試料液11を貯える試料保持機構として機能する凹部10cが形成された形状の誘電体ブロック10と、この誘電体ブロック10の凹部10cの底面に形成された、例えば金、銀、銅、アルミニウム等からなる薄膜層である金属膜12とからなる。この誘電体ブロック10は、例えば透明樹脂等により形成することができる。なお、金属膜12の上に後述するセンシング媒体30を設けてもよい。また、測定チップ9の誘電体ブロック10は、図3に示すように、互いに隣接する複数の表面プラズモン測定ユニットの測定チップの誘電体ブロックと一体的に構成されたものであってもよい。

【0034】

入射光学系15は、レーザ光源14から射出された光ビーム13を平行光化するコリメーターレンズ15aと、この平行光化された光ビーム13を上記界面1

0 b に向けて収束させる集光レンズ 1 5 b とから構成されている。

【0035】

光ビーム 1 3 は、集光レンズ 1 5 b により上述のように集光されるので、界面 1 0 b に対して種々の入射角 θ で入射する成分を含むことになる。なお、この入射角 θ は、全反射角以上の角度とされる。そのため、界面 1 0 b で全反射した光ビーム 1 3 には、種々の反射角で全反射された成分が含まれることになる。なお、上記入射光学系 1 5 は、光ビーム 1 3 を界面 1 0 b 上に点状に集光させずにデフォーカス状態で入射させるように構成してもよい。そのようにすれば、界面 1 0 b 上のより広い領域において光ビーム 1 3 が全反射されるので、全反射減衰の状態の検出誤差が平均化されて全反射減衰角の測定精度を高めることができる。

【0036】

なお光ビーム 1 3 は、界面 1 0 b に対して p 偏光で入射させる。そのようにするためには、予めレーザ光源 1 4 をその偏光方向が上記所定の方向となるように配設すればよい。その他、光ビーム 1 3 を界面 1 0 b に対して p 偏光で入射させるには波長板で光ビーム 1 3 の偏光の向きを制御するようにしてよい。

【0037】

また、表面プラズモン測定装置 1 0 1 は、各測定ユニットの信号処理部 2 0 A 、 2 0 B 、 2 0 C …に接続された 1 つの表示手段 2 1 を備えている。

【0038】

以下、上記構成の表面プラズモン測定装置による試料分析について説明する。

【0039】

図 2 に示す通り、レーザ光源 1 4 から射出された光ビーム 1 3 は、入射光学系 1 5 を通して、誘電体ブロック 1 0 と金属膜 1 2 との界面 1 0 b 上に収束される

【0040】

界面 1 0 b 上に収束され、この界面 1 0 b で全反射された光ビーム 1 3 は、コリメーターレンズ 1 6 を通して光検出器 1 7 によって検出される。光検出器 1 7 は、複数の受光素子であるフォトダイオード 1 7 a 、 1 7 b 、 1 7 c …が 1 列に並設されてなるフォトダイオードアレイであり、フォトダイオードの並設方向が

図2の紙面に略平行となるように、かつコリメーターレンズ16を通して平行光化されて入射される光ビーム13の伝播方向に対して略直交するように配設されている。したがって、上記界面10bにおいて種々の反射角で全反射された光ビーム13の各成分を、それぞれ異なるフォトダイオード17a、17b、17c…が受光することになる。そして、光検出器17は、各フォトダイオード17a、17b、17c…によって検出された上記光ビーム13の強度分布を示す信号を

差動アンプアレイ18およびA/D変換器27に出力する。A/D変換器27は各フォトダイオードから出力された信号をA/D変換して信号処理部20に出力する。

【0041】

界面10bに特定入射角 θ_{SP} で入射した上記光ビーム13の成分は、金属膜12とこの金属膜12に接している物質との界面に表面プラズモンを励起させるので、この光については反射光強度が鋭く低下する。つまり上記特定入射角 θ_{SP} が全反射減衰角であり、この角度 θ_{SP} において反射光強度は極小値を示す。この反射光強度が低下する領域は、図2にDで示すように、界面10bで全反射された光ビーム13中の暗線として観察される。

【0042】

次に、光検出器17から出力された光ビーム13の強度分布を示す信号の処理について詳細に説明する。

【0043】

図4は、この表面プラズモン測定装置の電気的構成を示すブロック図である。図示の通り上記ドライバ19は、差動アンプアレイ18の各差動アンプ18a、18b、18c…の出力をサンプルホールドするサンプルホールド回路22a、22b、22c…、これらのサンプルホールド回路22a、22b、22c…の各出力が入力されるマルチブレクサ23、このマルチブレクサ23の出力をデジタル化して信号処理部20に入力するA/D変換器24、マルチブレクサ23とサンプルホールド回路22a、22b、22c…とを駆動する駆動回路25、および信号処理部20からの指示に基づいて駆動回路25の動作を制御するコント

ローラ26から構成されている。

【0044】

上記フォトダイオード17a、17b、17c…の各出力は、差動アンプアレイ18の各差動アンプ18a、18b、18c…に入力される。この際、互いに隣接する2つのフォトダイオードの出力が、共通の差動アンプに入力される。したがって各差動アンプ18a、18b、18c…の出力は、複数のフォトダイオード17a、17b、17c…が出力する光検出信号を、それらの並設方向に関して微分したものと考えることができる。

【0045】

各差動アンプ18a、18b、18c…の出力は、それぞれサンプルホールド回路22a、22b、22c…により所定のタイミングでサンプルホールドされ、マルチブレクサ23に入力される。マルチブレクサ23は、サンプルホールドされた各差動アンプ18a、18b、18c…の出力を、所定の順序に従ってA/D変換器24に入力する。A/D変換器24はこれらの出力をデジタル化して信号処理部20に入力する。

【0046】

図5は、界面10bで全反射された光ビーム13の界面10bへの入射角θ毎の光強度と、差動アンプ18a、18b、18c…の出力との関係を説明するものである。ここで、光ビーム13の界面10bへの入射角θと上記反射された光ビーム13の光強度Iとの関係は、同図(1)に示すようなものであるとする。

【0047】

また図5(2)は、フォトダイオード17a、17b、17c…の並設方向を示しており、先に説明した通り、これらのフォトダイオード17a、17b、17c…の並設方向位置は上記入射角θと一義的に対応している。また、各フォトダイオード17a、17b、17c…により検出された上記光ビーム13の強度Ia、Ib、Ic…を、光ビーム13の光強度Iのグラフと対応させて図5(1)に示す。

【0048】

またフォトダイオード17a、17b、17c…の並設方向位置、つまりは入

射角θと、差動アンプ18a、18b、18c…の出力I'（反射光強度Iの微分値）との関係は、同図(3)に示すようなものとなる。なお、本例では同図(1)に示すように光検出信号の強度が低い領域が2カ所あるため、同図(3)に示す微分値I'中にゼロクロス点が2カ所発生する。

【0049】

次に、本実施の形態の表面プラズモン測定装置の信号処理部20における暗線算出のプロセスについて説明する。図6に暗線算出の処理の流れを示すフローチャートを示す。なお、各種処理ステップを図上#印を付した記号で示し、以下の説明において参照するものとする。

【0050】

説明に入る前に、本説明において用いる用語（各種値）について定義する。フォトダイオードの各チャネルについてはPdchと記載する。また、フォトダイオード(Pdch)の信号検出値をPd_valと記載する。また、隣接する2つのフォトダイオード(Pdch_nおよびPdch_{n+1})が接続された差動アンプ、すなわち微分チャネルについてはDfchと記載する。また、微分チャネル(Dfch)の信号の出力電圧値(Pd_val_{n+1} - Pd_val_n)をDf_valと記載する。

【0051】

最初に暗線の判定Pdch数mを設定する(#1)。暗線の幅は測定装置の光学系の配置に応じて変化するため、測定装置に生じる暗線の幅に基づいて、暗線を適正に検出可能な値を設定する。本実施の形態ではこの判定Pdch数を3とする。

【0052】

次に、基準受光素子として、Pdch_(1+m)からPdch_(max-m)の範囲内でPd_valが最小値を検出したPdch_nを検索する(#2)。本実施の形態のフォトダイオードアレイ17はフォトダイオード17a～17uの21chのフォトダイオード(Pdch)から構成されており、また、判定Pdch数mは3としたため、上記範囲はフォトダイオード17dからフォトダイオード17rとなる。

【0053】

次に、検索された最小値検出 P_{dch_n} を基準に両側に離れる方向に判定 P_{dch} 数 m の受光素子の検出信号値が単調増加しているか、すなわち $P_{dch_n} \rightarrow P_{dch_{(n-m)}}$ および $P_{dch_n} \rightarrow P_{dch_{(n+m)}}$ が単調増加しているか否か判定し（#3）、単調増加していると判定された場合には、その P_{dch_n} を基準受光素子として設定する（#5）。また、単調増加していないと判定された場合には、検索済みの P_{dch} を除いて再度最小値検出 P_{dch_n} を検索し（#4）、ステップ#3の処理に再度移行する。

【0054】

本実施の形態の説明において、フォトダイオード17dからフォトダイオード17rの範囲内での最小値検出 P_{dch_n} はフォトダイオード17dであるが、このフォトダイオード17dを基準に両側に離れる方向に3chのフォトダイオードの検出信号値が単調増加しているか、すなわちフォトダイオード17d→フォトダイオード17aおよびフォトダイオード17d→フォトダイオード17gが単調増加しているか判定した場合、フォトダイオード17d→フォトダイオード17gは単調増加をしているが、フォトダイオード17d→フォトダイオード17aは単調増加をしていないため、フォトダイオード17dを基準受光素子の候補から外して、フォトダイオード17dからフォトダイオード17rの範囲内で再度最小値検出 P_{dch_n} を検索する。

【0055】

フォトダイオード17dの次に最小値を検出した P_{dch_n} はフォトダイオード17nであるが、このフォトダイオード17nを基準に両側に離れる方向に3chのフォトダイオードの検出信号値が単調増加しているか、すなわちフォトダイオード17n→フォトダイオード17kおよびフォトダイオード17n→フォトダイオード17qが単調増加しているか判定した場合、両方とも単調増加をしているため、フォトダイオード17nを基準受光素子として設定する。

【0056】

そして、微分値 I' の中の、この特定したフォトダイオード17nを挟んだ所定数（本実施の形態では判定 P_{dch} 数 m と同数の3とするが、必ずしも同数で

ある必要は無い) のフォトダイオード群の出力に対応する差動アンプ (D f c h) 18 k から 18 p までの出力領域の中で、微分値 I' ($D f_v a 1$) = 0 に最も近い出力のものを選択し、それらの差動アンプが出力する微分値に基づいて、全反射減衰角 θ_{SP} を算出する。このようにすることにより、光検出信号の強度が低い領域、すなわち微分値 I' 中のゼロクロス点が複数箇所あっても、真の暗線による信号とその他の信号とを区別して、正確に全反射減衰角 θ_{SP} を算出することができる。

【0057】

なお、差動アンプアレイ 18 により出力される微分値 I' のみにパルス状のノイズが重畠している場合であっても、上記と同様の処理により真の暗線を受光したフォトダイオード群を特定し、この特定したフォトダイオード群の出力に対応する差動アンプ群の出力領域中の信号より全反射減衰角 θ_{SP} を算出することによって、パルス状のノイズと暗線による信号とを区別して、正確に全反射減衰角 θ_{SP} を算出することができる。

【0058】

以後、所定時間が経過する毎に上記と同様な動作を繰り返し、全反射減衰角 θ_{SP} を算出し、測定開始時からの角度変化量を求め表示手段 21 に表示する。

【0059】

上述のように、測定チップの金属膜 12 に接している物質の誘電率つまりは屈折率が変化すると、それに応じて全反射減衰角 θ_{SP} も変化するため、この全反射減衰角 θ_{SP} の角度変化量を時間の経過とともに測定し続けることにより、金属膜 12 に接している物質の屈折率変化を調べることができる。

【0060】

なお金属膜 12 の上に、試料液 11 の中の特定物質と結合するセンシング媒体 30 を固定した場合、試料液 11 とセンシング媒体 30 との結合状態に応じてセンシング媒体 30 の屈折率が変化するので、上記微分値 I' を測定し続けることにより、この結合状態の変化の様子を調べることができる。つまりこの場合は、試料液 11 およびセンシング媒体 30 の双方が、分析対象の試料となる。そのような特定物質とセンシング媒体 30 との組合せとしては、例えば抗原と抗体等が

挙げられる。

【0061】

また、本実施の形態では、各受光素子の中から、光検出信号の最小値を出力した受光素子を基準受光素子として特定していたが、本発明はそのような態様に限定されるものではない。

【0062】

例えば、隣接する2つの受光素子の出力毎に受光素子の並設方向に関して微分した際に、微分値が最も0に近くなる2つの受光素子を基準受光素子として特定するものとしてもよい。なお、この方法の場合は、2つの受光素子が基準受光素子として特定されるが、このうちの一方の受光素子のみに上記判定を行ってもよいし、両方の受光素子に対して上記判定を行ってもよい。

【0063】

上述の表面プラズモン測定装置は、一部の構成を変更することにより漏洩モード測定装置とすることができます。図7は、上述の表面プラズモン測定装置101の一部を変更して構成した漏洩モード測定装置の測定ユニットの側面図である。なおこの図7において、図2中の要素と同等の要素には同番号を付してあり、それらについての説明は特に必要の無い限り省略する。

【0064】

この漏洩モード測定装置も、上述の表面プラズモン測定装置と同様に測定チップ9を用いるように構成されている。この測定チップ9の上面に形成された凹部10cの底面にはクラッド層40が形成され、さらにその上には光導波層41が形成されている。これらクラッド層40と光導波層41とによって薄膜層が形成されている。

【0065】

誘電体ブロック10は、例えば合成樹脂やBK7等の光学ガラスを用いて形成されている。一方クラッド層40は、誘電体ブロック10よりも低屈折率の誘電体や、金等の金属を用いて薄膜状に形成されている。また光導波層41は、クラッド層40よりも高屈折率の誘電体、例えばPMMAを用いてこれも薄膜状に形成されている。クラッド層40の膜厚は、例えば金薄膜から形成する場合で36

5 nm、光導波層41の膜厚は、例えばPMMAから形成する場合で700 nm程度とされる。

【0066】

上記構成の漏洩モード測定装置において、レーザ光源14から射出された光ビーム13を誘電体ブロック10を通してクラッド層40に対して全反射角以上の入射角で入射させると、該光ビーム13の多くの成分が誘電体ブロック10とクラッド層40との界面10bで全反射するが、クラッド層40を透過して光導波層41に特定入射角で入射した特定波数の光は、該光導波層41を導波モードで伝搬されるようになる。こうして導波モードが励起されると、特定入射角で入射した入射光のほとんどが光導波層41に取り込まれるので、上記界面10bに特定入射角で入射し、全反射された光の強度が鋭く低下する全反射減衰が生じる。

【0067】

光導波層41における導波光の波数は、該光導波層41上の試料液11の屈折率に依存するので、全反射減衰が生じる上記特定入射角である全反射減衰角を知ることによって、試料液11の屈折率や、それに関連する試料液11の特性を分析することができ、上記実施の形態と同様の効果を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明の実施の形態による表面プラズモン測定装置の概略構成を示す平面図

【図2】

表面プラズモン測定装置の側面形状を示す図

【図3】

測定チップの概略構成図

【図4】

表面プラズモン測定装置の電気的構成を示すブロック図

【図5】

光ビームの界面への入射角と差動アンプの出力との関係を示す図

【図6】

基準受光素子検出プロセスを示すフローチャート

【図7】

漏洩モード測定装置の一例を示す図

【符号の説明】

9 測定チップ

10 誘電体ブロック

13 光ビーム

14 レーザ光源

15 入射光学系

16 コリメータレンズ

17 光検出器

18 差動アンプアレイ

19 ドライバ

20 信号処理部

21 表示手段

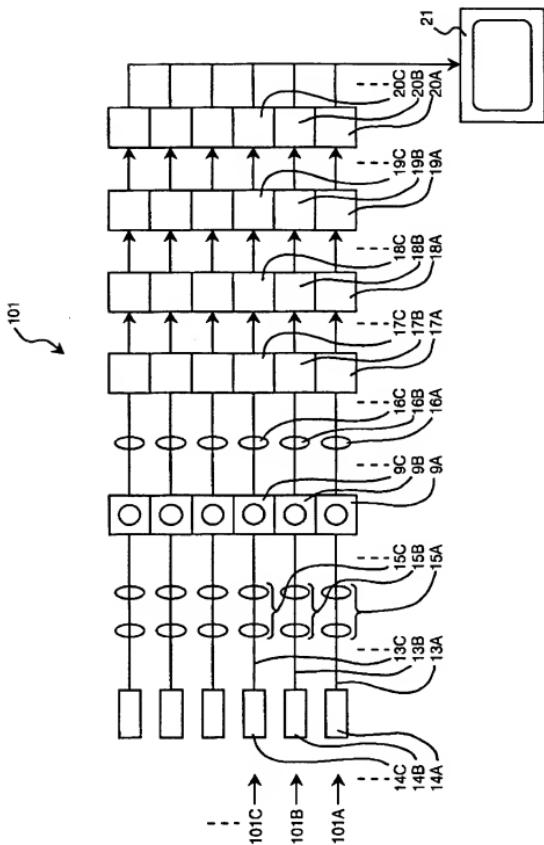
101 表面プラズモン測定装置

101A、101B、101C… 表面プラズモン測定ユニット

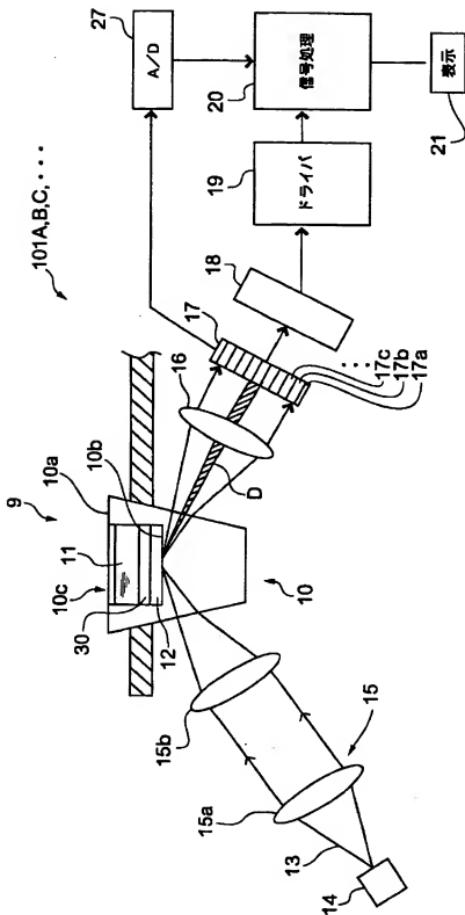
【書類名】

図面

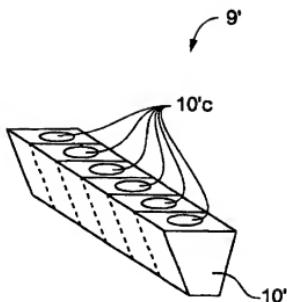
【図1】



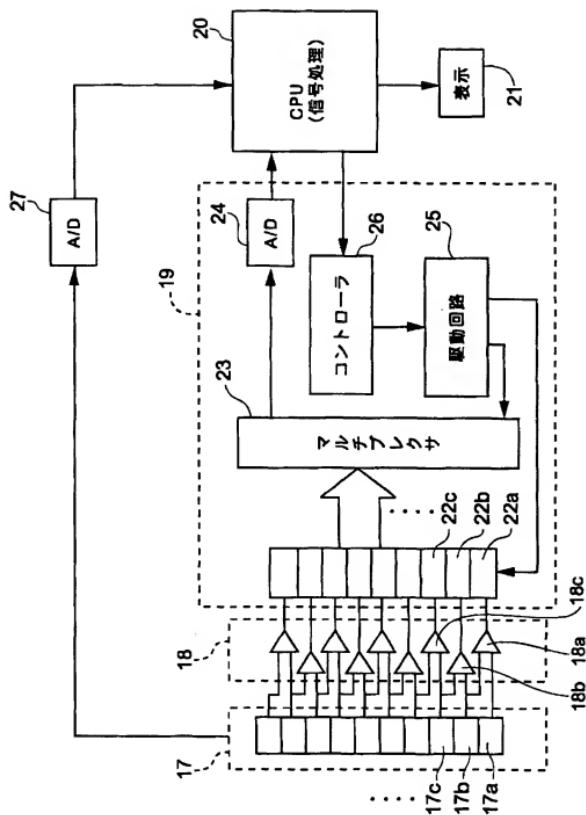
【図2】



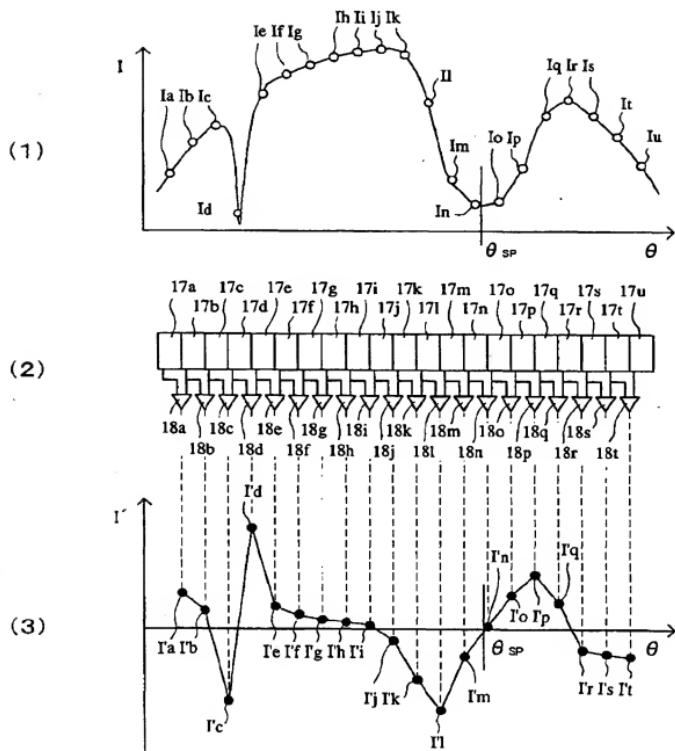
【図3】



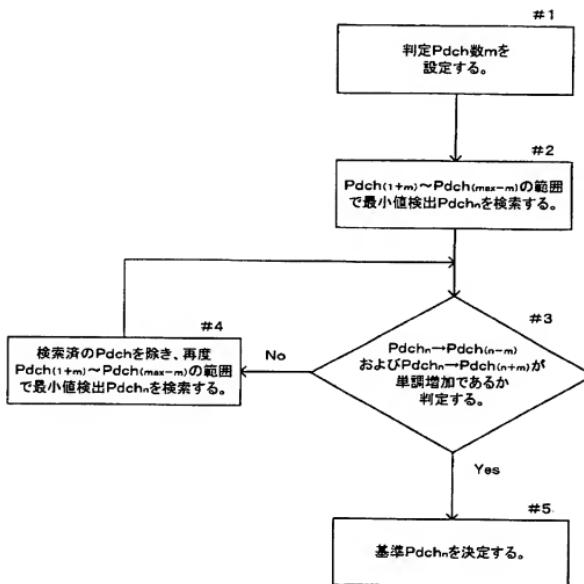
【図4】



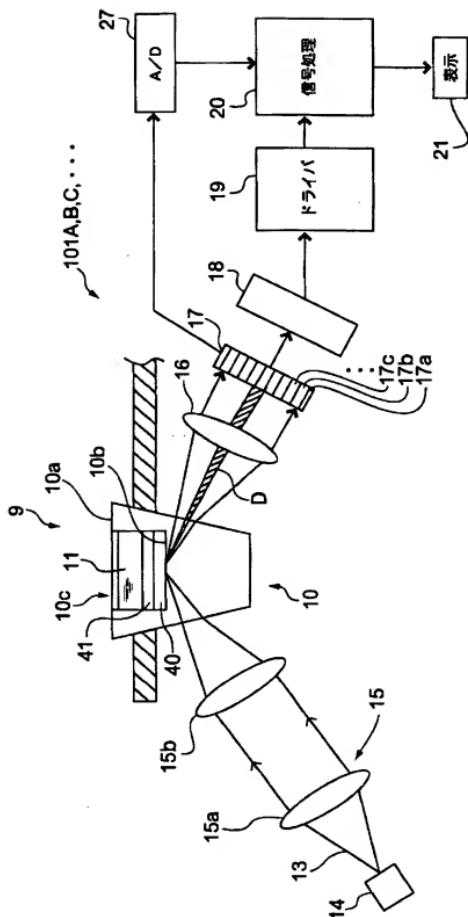
【図5】



【図6】



【図7】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 複数の受光素子により光ビームの強度の測定を行い、各受光素子が
出力する光検出信号を、隣接する2つの受光素子の出力毎に微分して暗線の位置
の検出を行う測定装置において、全反射減衰角 θ_{SP} の測定精度を向上させる。

【解決手段】 信号処理部20により、自身を基準として両側に離れる方向に
所定数の受光素子の検出信号値が単調増加する受光素子、すなわちある程度の幅
を有する暗線領域の谷間を検出した受光素子を基準受光素子（本例ではフォトダ
イオード17n）として検出し、基準受光素子を挟んだ所定数の受光素子の出力
を該受光素子の並設方向に関して微分した微分値に基づいて、全反射減衰角 θ_{SP}
を算出する。

【選択図】 図5

認定・付加情報

特許出願の番号 特願2002-254727
 受付番号 50201300127
 書類名 特許願
 担当官 第一担当上席 0090
 作成日 平成14年 9月 2日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 8月30日
 【特許出願人】
 【識別番号】 000005201
 【住所又は居所】 神奈川県南足柄市中沼210番地
 【氏名又は名称】 富士写真フィルム株式会社
 【代理人】
 【識別番号】 100073184
 【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区新横浜3-18-3 新横浜K Sビル 7階
 【氏名又は名称】 柳田 征史
 【選任した代理人】
 【識別番号】 100090468
 【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区新横浜3-18-3 新横浜K Sビル 7階
 【氏名又は名称】 佐久間 剛

次頁無

出願人履歴情報

識別番号 [000005201]

1. 変更年月日 1990年 8月14日

[変更理由] 新規登録

住 所 神奈川県南足柄市中沼210番地

氏 名 富士写真フィルム株式会社